

丹红化瘀口服液治疗单纯型糖尿病视网膜病变

朱惠明^{1*}, 江玉², 李玲¹, 余好¹

(1. 自贡市中医院, 四川 自贡 643000; 2. 泸州医学院附属中医院, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**探讨丹红化瘀口服液治疗单纯型糖尿病视网膜病变(DR)的临床疗效及对血管内皮细胞生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的影响。**方法:**60例患者随机分为观察组30例(58眼)和对照组各30例(57眼)。对照组采用羟苯磺酸钙胶囊0.5g/次,口服,3次/d,6周后2次/d。观察组采用丹红化瘀口服液20mL/次,口服,3次/d。两组疗程均为12周。观察视力并进行眼底检查,检测治疗前后VEGF、bFGF水平及血液流变学指标。**结果:**观察组有效率82.75%优于对照组的66.67%($P < 0.05$);治疗后观察组视力上升优于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组眼底微血管病变程度评分、黄斑水肿程度评分及视网膜总循环时间均明显下降,且优于对照组($P < 0.01$);治疗后两组VEGF、bFGF水平明显下降($P < 0.01$),观察组VEGF、bFGF水平低于对照组($P < 0.01$);观察组全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞压积及红细胞沉降率等血液流变学指标的改善均优于对照组($P < 0.01$)。**结论:**丹红化瘀口服液治疗单纯型DR有较好的临床疗效,并能改善血液循环;丹红化瘀口服液能降低DR患者VEGF、bFGF水平,从而延缓DR的病情发展。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 丹红化瘀口服液; 血管内皮细胞生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子; 血液流变学

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0320-04

[doi] 10.11653/syfy2013170320

Efficacy of Danhong Huayu in Treatment of Diabetic Retinopathy

ZHU Hui-ming^{1*}, JIANG Yu², LI Ling¹, YU Shu¹

(1. Zigong Chinese Medicine Hospital, Zigong 643000, China;

2. Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Danhong Huayu in treatment of diabetic retinopathy (DR) and the influence on vascular endothelial cell growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF). **Method:** sixty patients were randomly divided into observation group ($n = 30$, 58 eyes) and control group ($n = 30$, 57 eyes). Patients in control group were given Calcium Dobesilate Capsules (0.5 g/time, take orally, 3 times/d, 2 times/d after 6 weeks). Patients in observation group were given Danhong Huayu (20 mL/time, taken orally, 3 times/d). Both groups were taken 12 weeks as one cycle. VEGF level, bFGF level and blood rheology indexes were tested. **Result:** The total efficacy of the observation group (82.75%) was significantly better than the control group (66.67%) ($P < 0.05$). After treatment, visual acuity was improved and observation group was superior to control group ($P < 0.01$). Eye fundus microvascular lesion severity score, QMG score for macular edema and retinal total cycle time were decreased obviously, observation group was superior to control group ($P < 0.01$); VEGF and bFGF levels significantly decreased after treatment ($P < 0.01$) and observation group were lower than control group ($P < 0.01$). Improvements in blood rheological indexes such as whole blood viscosity, plasma viscosity, fibrinogen, erythrocyte deposited and erythrocyte sedimentation rate in observation group were better than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The shenshu Granule in treating of nonproliferative diabetic retinopathy have significant clinical effect and it can improve blood circulation, improve

[收稿日期] 20130422(124)

[基金项目] 四川省教育厅项目(川教函[2011]538号11ZB130)

[通讯作者] * 朱惠明, 主治医师, 从事中西医结合眼科的临床工作, Tel:13778514426, E-mail:284625545@qq.com

immune function, reduce VEGF, bFGF levels, slow DR progresses.

[**Key words**] diabetic retinopathy; danhonghuayu; vascular endothelial growth factor; basic fibroblast growth factor; blood rheology

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(DM)主要且严重的微血管病变。DR发病率随DM病程的发展而增高,5年内DR的发生率为44.4%,7年后为56%^[1]。DR是主要致盲原因之一。其特点是视网膜微血管进行性损害,血管通透性增加,新生血管形成,导致视力丧失。DR的发生、发展与多种生长因子和细胞因子有关,如血管内皮细胞生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、肿瘤坏死因子、C反应蛋白等^[2]。VEGF,bFGF均为特异性促进血管内皮细胞生长的细胞因子,在视网膜缺血缺氧性病变形新生血管的过程中起重要作用。防治DR的关键在于早期发现、早期治疗,以防治从单纯型向增殖发展。丹红化瘀口服液具有活血化瘀,行气通络之功,用于气滞血瘀引起的视物模糊。本研究观察了丹红化瘀口服液治疗单纯型DR的疗效,并探讨了其对VEGF,bFGF的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 60例为自贡市中医院2010年6月-2012年6月眼科门诊及住院患者,均为单纯型DR(I~III期)随机按数字法分为对照组和观察组,对照组30例57眼,男14例,女16例,年龄(61.6±12.7)岁;DM病程5~20年,平均(7.2±5.7)年;I期13例,II期12例,III期5例;观察组30例58眼,男13例,女17例,年龄(61.5±13.1)岁;DM病程5~22年,平均(7.5±5.9)年;I期13例,II期11例,III期6例。两组患者性别、年龄、病程及分期比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 II型糖尿病诊断标准 参照1999年WHO糖尿病专家委员会报告^[3] ①IGT:空腹血糖(FBG)<7.0 mmol·L⁻¹及糖耐量试验2 h血糖(2 h PBG)≥7.8 mmol·L⁻¹;②IFG:6.1 mmol·L⁻¹≤空腹血糖<7.0 mmol·L⁻¹,糖耐量试验中2 h PBG<7.8 mmol·L⁻¹。

1.2.2 DR诊断标准 参照1985年中华医学会眼科分会制定的标准^[4]:糖尿病患者眼底出现视网膜微血管瘤、出血、硬性渗出、棉绒斑、视网膜内微血管异常(IRMA)、视网膜新生血管等。分期,I期:有微血管瘤或合并小出血;II期:有黄白色硬性渗出或

合并出血斑;III期:有黄白色棉绒斑或合并出血斑。

1.3 纳入标准 ①符号II型糖尿病诊断标准及单纯型DR诊断标准;②糖尿病经内科治疗控制在正常水平,且保持稳定;③年龄≤85岁;④取得知情同意。

1.4 排除标准 ①合并有心、肝、肾及凝血功能障碍等严重疾病及精神病者;②有其他眼病合并者(如青光眼、白内障、网葡萄膜炎、视网膜脱离、视神经疾病等);③妊娠期或哺乳期妇女;④DR分期达IV期或以上者。

1.5 治疗方法 对照组给予羟苯磺酸钙胶囊(西安利君制药有限公司,批号010224),0.5 g/次,口服,3次/d,6周后2次/d。观察组给予丹红化瘀口服液(广州白云山和记黄埔中药有限公司,批号40251),20 mL/次,口服,3次/d。两组疗程均为12周。

1.6 观察指标

1.6.1 视力 统一用国际视力表检查远、近视力及矫正度数,矫正视力,治疗前后各检测1次。

1.6.2 眼底 以眼底荧光血管造影为依据,观察眼底微血管瘤、出血、渗出、毛细血管无灌注区及渗漏,治疗前后各检测1次。

1.6.3 VEGF,bFGF检测 取空腹血3 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测,试剂盒购自美国R&D公司。治疗前后各检测1次。

1.6.4 血液流变学检测 采用SA-6000血液流变检测仪,治疗前后各检测1次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药治疗糖尿病视网膜病变的临床研究指导原则》^[5]制定:①显效:a.视力进步≥4行,或视力≥1.0。b.眼底改变显示视网膜微血管瘤数由(卅)减少到(++)、或由(++)减少到(+)、或由(+)到消失;眼底出血量由(卅)减少到(+)、或由(++)到消失;渗出量由(卅)减少到(++)、或由(++)减少到(+)、或由(+)到消失。微血管瘤、出血、渗出改变有2项以上指标达到要求。②有效:a.视力进步≥2行。b.眼底改变显示视网膜微血管瘤数由(卅)减少到(++)、或由(++)减少到(+)、或由(+)到消失;眼底出血量由(卅)减少到(+)、或由(++)到消失;渗出量由(卅)到(++)、或由(++)减少到(+)、或由(+)到消失。微血管

瘤、出血、渗出改变有 1 项以上指标达到要求。③无效:各项指标未达到上述有效标准者。④恶化:a. 视力退步 ≥ 2 行。b. 眼底照相显示视网膜出现新生血管等增殖性改变。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组有效率 82.75%, 对照

组 66.67%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组疗效比较

组别	眼数	显效/眼	有效/眼	无效/眼	恶化/眼	有效率/%
对照	57	13	25	11	8	66.67
观察	58	21	27	7	3	82.75 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后视力比较 两组治疗后视力均有改善, 观察组视力上升优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后视力及眼底检查比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	眼数	视力	微血管病变程度/分	黄斑肿程度/分	视网膜总循环时间/s
对照	治疗前	57	0.42 \pm 0.13	3.43 \pm 1.14	0.93 \pm 0.95	14.7 \pm 3.42
	治疗后		0.55 \pm 0.16 ¹⁾	2.75 \pm 0.95 ¹⁾	0.72 \pm 0.68	12.5 \pm 1.55 ¹⁾
观察	治疗前	58	0.41 \pm 0.13	3.46 \pm 1.17	0.89 \pm 1.01	15.0 \pm 3.65
	治疗后		0.62 \pm 0.16 ^{1,2)}	2.03 \pm 0.76 ^{1,2)}	0.42 \pm 0.56 ^{1,2)}	11.2 \pm 1.33 ^{1,2)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

2.3 两组治疗前后眼底变化 治疗后观察组眼底微血管病变程度评分、黄斑水肿程度评分及视网膜总循环时间均明显下降, 且优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.4 两组治疗前后 VEGF、bFGF 水平比较 两组治疗后血 VEGF、bFGF 水平明显下降 ($P < 0.01$), 观察组 VEGF、bFGF 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.5 两组血液流变学比较 治疗后观察组全血黏

表 3 两组治疗前后 VEGF、bFGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	VEGF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	bFGF/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	174.2 \pm 26.7	64.7 \pm 7.5
	治疗后	129.5 \pm 20.5 ¹⁾	57.4 \pm 6.8 ¹⁾
观察	治疗前	180.1 \pm 28.4	65.2 \pm 8.1
	治疗后	96.5 \pm 19.3 ^{1,2)}	51.5 \pm 6.5 ^{1,2)}

度、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞压积及红细胞沉降率等血液流变指标的改善均优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	全血黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$		血浆黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$	纤维蛋白原/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	红细胞压积/ $\text{V} \cdot \text{V}^{-1}$	红细胞沉降率/ $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$
		200 s^{-1}	3 s^{-1}				
对照	治疗前	7.35 \pm 0.55	16.17 \pm 2.75	2.51 \pm 0.42	4.85 \pm 0.71	0.46 \pm 0.05	27.5 \pm 6.6
	治疗后	6.27 \pm 0.42	13.55 \pm 1.74	1.90 \pm 0.29	4.11 \pm 0.58	0.43 \pm 0.04	23.5 \pm 5.5
观察	治疗前	7.32 \pm 0.54	16.35 \pm 2.84	2.48 \pm 0.44	4.86 \pm 0.69	0.46 \pm 0.06	27.9 \pm 6.3
	治疗后	5.63 \pm 0.39 ¹⁾	10.59 \pm 1.58 ¹⁾	1.55 \pm 0.25 ¹⁾	3.52 \pm 0.44 ¹⁾	0.40 \pm 0.05 ¹⁾	21.5 \pm 5.2 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

大多糖尿病患者非常重视血糖的高低, 但对糖尿病血管并发症的危害较大却未引起足够的重视^[6]。DR 的发病机制目前尚不清楚, 通常为综合因素所致, 现代研究认为 DR 与血糖、血脂、糖化血红蛋白、视网膜血液动力学及血液流变学的改变等多种因素有关, 导致血-视网膜屏障破坏和视网膜新生血管形成等一系列病理改变^[7]。积极有效治疗单纯型 DR 是预防和控制其向增殖型进行性发展的

关键。但现代医学对 DR 的治疗目前尚无特殊有效的方法, 无根治 DR 的药物上市, 现有视网膜激光光凝、玻璃体切割等手术方法, 虽然有效, 但价格昂贵, 难以普遍开展^[8]。

DR 属于中医“消渴目病”、“视瞻昏渺”、“云雾移睛”等。其病机为阴虚燥热, 煎灼精液, 脉络瘀阻, 精气不能上承于目, 其发展过程是由阴虚到气阴两虚, 再到阴阳俱损, 瘀血贯穿始终^[9]。《三消论·正文》“夫消渴者, 多变聋盲、疮癬、痲痺之类, 皆胃

肠燥热佛郁,水液不能浸润于周身故也。”《秘传证治要诀·三消》中认为“三消久之,精血既亏,或目不见,或手足偏废如风疾,非风也”。说明了盲的原因为阴虚燥热,失于润养。现代中医学者在临床认识到微血管瘤、新生血管及增殖性渗出性病变更皆系气滞血瘀所致^[10],“瘀血痹阻脉络”是糖尿病血管并发症发生的机制所在^[6]。可见其病机特点以虚为本,以瘀为标。

丹红化瘀口服液由成都中医药大学陈达夫教授根据王清任的“血府逐瘀汤”加减化裁研制而成,方中丹参、当归为君药,活血化瘀、养血润燥、消目中之瘀血,川芎、桃仁、红花等为臣药,活血化瘀,更以疏肝、行气之柴胡、枳壳为“佐使”,行气以助化瘀。共奏活血化瘀,行气通络之功。有学者通过动物试验发现丹红化瘀口服液对糖尿病并发的视网膜病变有较好的保护作用^[11]。本组通过临床研究发现其对DR有效率达82.75%,优于对照组,提示了本品可以作为DR临床治疗选择药物。本组资料也显示丹红化瘀口服液可明显改善血液流变学各参数指标,提示了丹红化瘀口服液有较好的活血化瘀,改善血液循环的作用。

VEGF是一种与血管增殖密切相关的多肽类生长因子,有学者将其注射到灵长类动物的玻璃体腔,可诱发毛细血管闭塞、微血管瘤、出血及视网膜前新生血管等类似DR的改变^[12]。慢性高血糖可引起VEGF的高表达增高,DR严重程度与VEGF的水平相关^[13]。bFGF是一种强效促新生血管形成生长因子,它作用于新生血管形成的每一环节。体外试验显示其可诱导内皮细胞产生某些因子以破坏基底膜和促进毛细血管内皮细胞的迁移形成胶原基质,形成毛细管状微管^[14]。bFGF可以以直接和间接方式上调VEGF以促进血管内皮细胞增殖^[15]。本组资料显示,治疗12周后,丹红化瘀口服液能使DR患者VEGF、bFGF水平明显下降,提示丹红化瘀口服液能降低血清VEGF、bFGF水平,从而有利阻断新生血管的形成,延缓DR病情的发展,这可能是其治疗DR的重要作用机制。

[参考文献]

[1] Malone J I, Morrison A D, Pavan P R, et al. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with Type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the

diabetes control and complications trial [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(3):522.

- [2] 徐寒松,孔德明,向慧. 通脉糖眼明胶囊对单纯型糖尿病视网膜病变患者 VEGF 水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(12):229.
- [3] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. In: Report of a WHO Consultation [C]. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva:WHO, 1999.
- [4] 第三届全国眼科学术会议. 糖尿病性视网膜病变分期标准[J]. *中华眼科杂志*, 1985, 21:113.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:315.
- [6] 邬伟魁,张海燕,宋伟,等. 糖尿病血管并发症的中药防治[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(19):292.
- [7] 谢明捷,吕红彬,何跃,等. 炎症因子与糖尿病视网膜病变相关性研究进展[J]. *眼科新进展*, 2012, 32(10):990.
- [8] 袁超英. 参七脉心通胶囊治疗糖尿病视网膜新生血管病变的临床观察[J]. *广东医学*, 2012, 33(16):2503.
- [9] 姚贤凤,肖家翔. 护网明目散对单纯型糖尿病视网膜病变患者血液流变学的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(6):71.
- [10] 刘红娣. 姚芳蔚老师治疗糖尿病视网膜病变的经验[J]. *中西医结合眼科杂志*, 1998, 16(4):233.
- [11] Lin B Q, Zhou J Y, Ma Y, et al. Preventive effect of danhong huayu koufuye on diabetic retinopathy in rats [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4(6):599.
- [12] Petrović M G, Korošec P, Košnik M. et al. Local and genetic determinants of vascular endothelial growth factor expression in advanced proliferative diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2008, 14(11):1382.
- [13] Cavusoglu A C, Bilgili S, Alaluf A, et al. Vascular endothelial growth factor level in the serum of diabetic patients with retinopathy [J]. *Ann Ophthalmol Skokie*, 2007, 39(3):205.
- [14] Burgess W H, Maciag T. The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins [J]. *Annu Rev Biochem*, 1989, 58(2):575.
- [15] Watanabe A, Kurabayashi M, Arai M, et al. Combined effect of retinoic acid and basic FGF on PAI-1 gene expression in vascular smooth muscle cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51(1):151.

[责任编辑 蔡仲德]